Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Hautbehandlungsmitteln auf die Faltentiefe und den Hydrationsgrad der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Margrit Hoppe-Seyler
aus Ulm

1965

8297

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Hautbehandlungsmitteln auf die Faltentiefe und den Hydrationsgrad der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Margrit Hoppe-Seyler
aus Ulm

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. med. W. SCHULTE

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. H. TRONNIER
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. SCHNEIDER

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. A. Altersveränderungen der Haut 4

1. physiologische
   a) Epidermis
   b) Corium

B. Behandlung der physiologischen Altersveränderungen

1. operativ
2. konservativ
   a) durch flüssigkeitsbindende Maßnahmen
   b) durch proliferationsfördernde Stoffe

C. Prophylaxe

III. A. Methoden zum Nachweis der Altersveränderungen bzw. ihrer Beeinflussung 8

1. qualitative Verfahren
   a) Beobachtung
   b) Makro-Photographie

2. quantitative
   a) Lichtschnitt und Modifikationen
   b) Interferenz-Messung
   c) Direkt-Schreibung
   c) Abdruckmethoden

3. indirekte Verfahren
   a) Resonanzfrequenz-Messung
   b) Hautelastizitätsbestimmung

4. bioptische Methode
a) Akanthose-Test

IV. Eigene Untersuchungen 11

A. verwendete Präparate auf Basis
a) von Globulinen
b) von Gesamthautextrakten
c) von Placenta-Extrakten
d) von Pregnenolon
e) von anabolen Steroiden

B. verwendete Methoden
a) Reliefmessung mit neuem Abdruckverfahren
b) Resonanzfrequenzmessung
c) Elastizitätsbestimmung

C. Durchführung der Versuche

V. A. Ergebnisse 20

B. Diskussion der Ergebnisse

VI. Zusammenfassung 32

VII. Literatur 35

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Gleichzeitig mit den ältesten medizinischen Schriften sind auch die ersten kosmetischen Rezepte und Vorschriften nachweisbar, z.B. in dem etwa aus dem 5. vorchristlichen Jahrhundert stammenden Papyrus Ebers. Geschichtsschreiber wie Herodot und Diodorus, aber auch C. Plinius Secundus in seinem "naturalis historia" berichten über kosmetische Verfahren und Behandlungen. Dichter wie Horaz, Juvenal, Tibull glossieren nicht selten die offenbar schon damals vorkommenden Übertreibungen (29). Hippokrates - in der teilweise vielleicht unechten Abhandlung "de morbis mulierum" - Pedanios, Dioskurides, Asklepiades, Herakleides u.a. wiederholen alte Rezepte und ergänzen diese.
In seinem "de compositione medicamentorum secundum locos" referiert Galen die 4 Bücher Kritons, eines kaiserlichen Leibarztes des 1. nachchristlichen Jahrhunderts, und trennt bereits die außerhalb der Medizin liegenden, heute in Bezug auf die Anwendung am Menschen als "dekorativ" bezeichnete Kosmetik von der "naturgemäßen", über die er anschaulich berichten möchte:
"At vero ubi decoris secundum naturam conservativa scripsit, si quando loca ita tulerit, ea referam" (7).
Ohne auf die weitere geschichtliche Entwicklung im Bereich oder am Rande der Medizin einzugehen, bei der die aufgezeigte Trennung nicht selten sich wieder verwischt, sei auf das sich im Laufe der Zeit immer mehr in den Vordergrund gestellte Verlangen, jung zu erscheinen und gleichzeitig gesund (Hufeland) und natürlich (Rousseau) auszusehen, hingewiesen. Hierher gehört natürlich auch das Bestreben, von Entstellungen verschont zu bleiben, so daß sich z.B. die Vaccination gegen Pocken nicht zuletzt auch aus kosmetischen Gründen eingeführt hat(32).
Eines der Hauptanliegen der me dizinischen Kosmetik unserer Zeit ist es, die sich vor allem im Gesicht ausbildenden Altersveränderungen der Haut zu verhüten, beziehungsweise zu beeinflussen. Dabei stellt die Faltenbildung sicher das normalerweise deutlichste Kriterium des Alterns der Haut dar.

Bevor Wert oder Unwert kosmetischer Maßnahmen beurteilt werden kann, ist es erforderlich, wie nachstehend ausgeführt, einen Überblick über die Veränderungen, die die menschliche Haut mit zunehmendem Alter erleidet, zu geben. Unter den Behandlungsmöglichkeiten seien die operativen Verfahren dann nur erwähnt, während die konservativen Methoden, besonders die beiden im Au-

genblick im Vordergrund stehenden, nämlich über eine Vermehrung der Zellen oder eine Erhöhung der inter- und intrazellulären Flüssigkeitsmenge zu einer Verbesserung des Hautzustandes zu kommen, dargestellt und in ihren Möglichkeiten beleuchtet werden sollten.
Die die Behandlung noch ergänzenden prophylaktischen Maßnahmen werden dann, nicht zuletzt aus dem Gesichtspunkt heraus, daß eine gute Prophylaxe immer einer Therapie vorzuziehen ist, gestreift. Es wird dann auf die verschiedenen in der Literatur angegebenen Methoden, die Falten in vivo zu messen, eingegangen und ihre Fehlermöglichkeiten kritisch beleuchtet.
Die indirekten Verfahren, die also nicht auf einer Messung der Falten, sondern des "Turgors" der Haut im weiteren Sinne basieren, werden, soweit sie für die folgenden Versuche benutzt wurden, ausführlicher beschrieben, während die bioptischen Verfahren nur erwähnt sein sollen.
Für die eigenen Versuche war es gegenüber den bisher in der Literatur dargestellten Untersuchungen vorteilhaft, daß durch Anwendung von Rezepturen auf Globulin-Basis - verwendet wurde das Präparat "Instant Change" - ein sicherer Effekt auf die Hautfalten nach kurzer Zeit nachweisbar war. Es konnten auf diese Weise zunächst die einzelnen Methoden im Hinblick auf ihre Eignung für Faltenmessungen und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse überprüft werden. Außer diesem Präparat sollten dann aus der großen Gruppe der angebotenen einige, in ihrer Wirkstoffzusammensetzung typische, überprüft werden. Zu diesem Zweck wurde zuerst ein solches, das aus Haut-Gesamt-Extrakten hergestellt ist (Amor - Skin) und dessen "hautverjüngende" Wirkung mit Hilfe der Elastometrie und histologisch bereits 1928 von MEMMESHEIMER (14) nachgewiesen wurde, ausgesucht. Weiterhin sollten zwei kosmetische Placenta-Präparate - verwendet wurden Euplacentan und Placentubex - in die Untersuchungen einbezogen werden.

Das erste Produkt wurde aus einem medizinischen Präparat entwickelt, dessen faltenbeeinflussende Wirkung unter anderen von GOTTRON und FRIEDERICH (9) sowie im Hinblick auf die Turgor-Beeinflussung von TRONNIER (36) untersucht worden ist. Weiterhin war beabsichtigt, ein Produkt mit einem synthetischen Steroid (Pregnenolon) als Wirkstoff zu untersuchen und hierfür das unter der Markenbezeichnung (Eterna 27) im Handel befindliche Kosmetikum zu verwenden. Die akanthotische Wirksamkeit des Prgnonolons wurde unter anderem von SCHAAF und GROSS (23) untersucht und von TRONNIER und AILINGER (40) bestätigt.
Ein weiteres Steroid, dessen proliferierende Wirkung auch im Hinblick auf die kosmetische Verwendung mehrfach betont worden ist und das zu der Gruppe der Anabolica gehört, sollte ebenfalls geprüft werden. Verwendet wurde das Präparat Dianabol.

Ovarialhormone wurden wegen der Nebenwirkungen, die praktisch immer bei percutan wirksamen Drogen auftreten, nicht in die Untersuchungsreihe einbezogen. Auch wurde auf die Prüfung eiweißfreier Placenta- und Ovarialextrakte verzichtet, da ihre - allerdings nur geringe Wirksamkeit bekannt ist (37).

Neben diesen Präparaten, deren Wirkstoffe Hormoncharakter haben oder den Hormonen chemisch, beziehungsweise in den Wirkungen nahestehen, wurden dann noch drei Rezepturen geprüft, deren unterschiedliche Wirkstoffe vorwiegend physikalisch-chemisch die Wasserbindung und -haltung in der Haut begünstigen sollen. Vergleichend war hier die Prüfung der Grundlage von besonderer Wichtigkeit, da diese bekanntlich auch schon eine gewisse Wasserbindung in der Haut verursachen kann und die Bedeutung der Grundlage gerade in der Kosmetik nicht hoch genug eingeschätzt werden kann (z.B. 28). Als Untersuchungsmethode sollte zunächst die von TRONNIER und Mitarbeiter (37) angegebene Reliefmessung der Haut benützt werden, wobei eine Verbesserung der Meßergebnisse durch eine Kombination mit einem Abdruckverfahren anzustreben war.
Von den indirekten Methoden sollte vor allem die Resonanzfrequenzbestimmung (43) sowie die Elastometrie nach SCHADE (24) in der Kombination nach KIRK und KVORNING (11) herangezogen werden. Weiterhin sollte geprüft werden, ob sich das wegen der Lokalisation der Haut unter dem Mikroskop in vivo in seinen Ergebnissen nur schwer reproduzierbare Lichtschnittverfahren nach KÖHLER (12) in geeigneter Weise modifizieren läßt. Das Ziel der Untersuchungen war, sowohl hinsichtlich der Methoden eine Aussage über ihre Brauchbarkeit für den erwähnten Zweck unter Einschluß der Darstellung ihrer Fehlermöglichkeiten aufzuzeigen, als auch aus den Präparategruppen diejenigen zu ermitteln, die auf die Falten als Ausdruck von Alterserscheinungen der Haut einen Effekt haben. Solche Ergebnisse würden weitere Hinweise für eine gerichtete Forschung auf diesem zunächst für die Kosmetik, nicht zuletzt aber auch für die im Zusammenleben der Menschen untereinander soziologisch wichtigen Gebiete ergeben.

II. A. Physiologische Altersveränderungen

a) der Epidermis

Die ersten deutlichen Altersveränderungen der Haut beginnen meist im 4. Lebensjahrzehnt sichtbar zu werden. Es kommt zur Ausbildung von Falten und Runzeln, das Hautrelief kann sich vergröbern und die Haut sieht oft trockener aus. Am auffälligsten sind diese Veränderungen an den der Witterung ausgesetzten Regionen wie den Händen, dem Hals und dem Gesicht, wo sich zusätzlich der Einfluß der Mimik bemerkbar macht.
Was die Veränderungen der einzelnen Schichten betrifft, so zeigt sich, daß das Stratum basale bis ins höchste Allter völlig unverändert bleibt. Das Stratum spinosum ist nach manchen Autoren (EJIRI, HIMMEL, RONCHESE (16), STROBEL (6)) im Alter verdünnt, nach anderen (HILL und MONTGOMERY, (10) SOUTHWOOD) dagegen bleibt es gleich. Als sicher anzunehmen ist, daß im Alter eine mäßige Zellverkleinerung auftritt, die Mitochondrien nehmen ab und die Keratohyalingranula zeigen eine Vermehrung. Die Retezapfen flachen sich ab und bilden eine fast gerade Linie. Der Mineralgehalt der Haut fällt von der Geburt bis zum 10. Lebensjahr ab, um dann später wieder anzusteigen. Entgegen der von PINKUS (17) vertretenen Ansicht, daß die Epidermis sich fast allein von dem Stratum basale her regeneriert, zeigten die Untersuchungen von MONTAGNA, daß sich nur die Hälfte aller Mitosefiguren in der Basaliszellschicht findet, die andere Hälfte dagegen im Stratum spinosum.
Der Verhornungsprozeß im Alter unterscheidet sich kaum von demjenigen in jungen Jahren, eine lamellenartige Auflockerung der oberen Deckschicht wird auf ein vermindertes Wasserbindungsvermögen zurückgeführt. Der auf der Hautoberfläche herrschende pH-Wert von 5,5 $\pm$ 0,5 zeigt vom Kindesalter bis ins Greisenalter auch keine wesentlichen Schwankungen, dagegen findet man in der Säure- und Alkalibindungskapazität eine deutliche Altersabhängigkeit. Vom 5. bis 20. Lebensjahr nimmt sowohl die Säure- als auch Alkalibindungsfähigkeit der Haut zu, vom 20. bis 60. Lebensjahr bleibt sie dann fast konstant, später kommt es zur Abnahme der Bindungsfähigkeit für Säure, während die für Alkali erhalten bleibt.

b) des Coriums bzw. der Gesamthaut

Die Cutis ist im 4.Lebensjahr am dicksten und wird im späteren Alter kontinuierlich dünner. Das cutane Bindegewebe, das sich hauptsächlich aus Kollagen, elastischen Fasern und der amorphen Grundsubstanz zusammensetzt, unterliegt das ganze Leben hindurch einem langsamen Auf- und Abbau. Im Alter kommt es

zur Abnahme der Fibroblasten gegenüber der Zahl der kollagenen Fasern, wodurch diese härter und brüchiger werden. Dies führt unter anderem zur schlechteren Ernährung der Zellen über das Bindegewebe. Im Unterschied zum alten Kollagen zeigt das jugendliche eine stärkere Quellungsfähigkeit und eine stärkere Empfindlichkeit gegenüber der Kollagenase. Die aus netzartig verflochtenen Bündeln von Fäden bestehenden elastischen Fasern sind in eine amorphe Grundsubstanz eingelagert. Die Dicke der Fasern nimmt im Laufe des Lebens immer mehr zu. Nach dem 40. Lebensjahr kommt es zu einer zunehmenden Homogenisierung der elastischen Fasern. Die sogenannte Grundsubstanz des Bindegewebes, die hauptsächlich aus an Eiweiß gebundenen sauren Muhopolysacchariden vom Typ der Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure besteht, soll mit zunehmendem Alter infolge Trübungsvorgängen histologisch stärker in Erscheinung treten.

Der Wassergehalt der Haut ist nicht - wie oft fälschlich angenommen wird - im Alter besonders gering, sondern infolge physiko-chemischer Störungen des Wasserbindungsvermögens liegt das Wasser weniger innerhalb der Fasern, als vielmehr frei in der interfibrillären Substanz (BÜRGER und SCHLOMAK, NADEL, LOWRY und HASTINGS).

Die mit dem Alter zunehmende Mineralanreicherung ist besonders auf eine Vermehrung von Kalzium und Magnesium zurückzuführen. Dabei zeigte sich, daß die Erhöhung des Kalzium-Gehalts weniger die Epidermis, sondern hauptsächlich das Corium betrifft. Die anderen Mineralien wie Chlor, Schwefel, Natrium, Kalium und Phosphor zeigen hingegen keine besonderen altersabhängigen Schwankungen. Bemerkenswert erscheint die Abnahme des Gewebsinnendrucks im Alter (20). Vom Sauerstoffverbrauch der Haut ist bekannt, daß er mit zunehmendem Alter absinkt(WALTER und AMMERSBACH).

Die Permeabilität der Haut, die vom Fettmantel, der Dicke der Hornschicht, der Durchblutung, dem Wassergehalt und von der Anzahl der Lymphbahnen abhängig ist, wird im Laufe des Lebens geringer. In diesem Sinne sind auch die Untersuchungen von HEITE und SCHRADER, die eine Zunahme der Resorptionszeit von Kochsalz- und Fluoreszinquaddeln im höheren Alter ergaben, zu deuten.

Schließlich sind die altersbedingten Hautveränderungen die Ursache für das Vorkommen spezieller Altersdermatosen (13) beziehungsweise der Umwandlung der Morphe bestimmter Dermatosen im Alter.

B. Behandlung der physiologischen Altersveränderungen

1. operativ

Zur Beseitigung der Altersveränderungen der Haut werden zahlreiche Wege vorgeschlagen, von denen aber nur die wenigsten einen wirklichen und deutlich sichtbaren Erfolg erwarten lassen (z.B. 30). Am eingreifendsten, aber auch für eine gewisse Zeitspanne am erfolgversprechendsten ist dabei das operative Vorgehen. Die wichtigste Voraussetzung aller operativen Korrekturen ist die Unsichtbarkeit der entstehenden Narbe (WEGENER - 18 -), alle größeren kosmetischen Operationen gehören deshalb in die Hand eines erfahrenen Chirurgen. Meistens ist eine stationäre Behandlung erforderlich, und auf eine sorgfältige Nachbehandlung muß Wert gelegt werden. Nur so kommt man zu zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnissen, zum Teil über die Dauer von mehreren Jahren.
Neben dem rein operativen Vorgehen ist schon seit Jahren die Unterspritzung der Hautfalten bekannt. Früher wurde hierfür Paraffin verwendet, von dem man aber wegen der Gefahr der Paraffinombildung abkam; das gleiche gilt für die Wismutpräparate, da sie relativ schnell resorbiert werden. In den letzten Jahren werden vorwiegend dickflüssige Silikone benutzt, die angeblich völlig unschädlich sein sollen. Ein Nachteil dieser Faltenunterspritzungen ist, daß nur an bestimmten Faltenbildungen erfolgversprechende Ergebnisse erzielt werden. Nach WEGENER eignen sich zur Behandlung nur die senkrechten "Denker- oder Wutfalten" zwischen den medialen Augenbrauenenden, da dort die Haut relativ fest der Unterlage anliegt, während es sonst durch die Mimik zur Ansammlung des Injektionsmittels in Form von sichtbaren Klumpen kommt.
Oberflächliche Runzeln können durch sogenannte Peeling-Kuren zeitweilig beseitigt werden (z.B. 1). Bei diesem Verfahren, das vor allem in der Kosmetik angewendet wird, werden die obersten Hornschichten mit bestimmten Mitteln, wie z.B. Fermenten entfernt und die Haut wird danach "klarer" und weicher.

2. konservativ

In der konservativen Behandlung der Altersveränderungen der Haut haben sich in den letzten Jahren im wesentlichen 4 Wege abgezeichnet.

1. Die Hydratisierung der Hornschicht und möglichst der Cutis durch Wirkstoffe und geeignete Grundlagen (z.B. 19, 35).

2. Die Steigerung der Stoffwechselvorgänge und der Zellprolieferation durch natürliche (8, 5) oder synthetische Wirkstoffe (22, 33).

3. Die Verwendung von Haut-Gesamtextrakten unter der Vorstellung, daß diese auch die vielleicht noch unbekannten Wirkstoffe enthalten (3) und nach noch nicht bekannten Wirkprinzipien effektvoll sein könnten.

4. Der Einsatz von biologischen Stoffen und Systemen sehr unterschiedlicher Herkunft, die meist rational in ihrer Wirkung nicht ableitbar sind, wie etwa der Weiselfuttersaft der Bienen (45, 25) oder die Anwendung von Frischzellen (16), und deren Effekt experimentell auch bisher nicht bewiesen ist.

Schon aus der Vielzahl dieser kosmetischen Produkte, denen ein sogenannter hautverjüngender Effekt zugesprochen wird, sieht man, daß es doch noch nicht gelungen ist, einen sicher faltenbeseitigenden Wirkstoff zu finden. Besser als eine Behandlung schon bestehender Altersveränderungen scheint derzeit noch die konsequente und früh einsetzende systematische Pflege der Haut mit geeigneten Präparaten zu sein. Günstig wirkt daneben noch eine vernünftige Lebensweise mit genügend Schlaf und eine richtige Ernährung (39). Wichtig ist aber nun für die Beurteilung sowohl prophylaktischer als auch therapeutischer Maßnahmen Möglichkeiten zur Kontrolle der Altersveränderungen zu besitzen bzw. auszuarbeiten, da es von ihrer Brauchbarkeit unter anderem abhängt, ob aus den derzeit noch wenig überzeugenden Präparaten in einer gezielten Forschung auf die Dauer bessere und kontrollierbare Wirkstoffe entwickelt werden können.

III. A. Methoden zum Nachweis der Altersveränderungen bzw. ihrer Beeinflussung

1. qualitativ

Ein experimenteller Nachweis über die Wirksamkeit faltenbeseitigender Mittel ist bisher noch schwierig und problematisch gewesen. Bei der subjektiven Methode der einfachen Beobachtung liegt der Hauptnachteil darin, daß man keine quantitativen Werte erhält. Die Photographie, die auch gern zur Werbung für Kosmetika benützt wird, hält oft kritischen Betrachtungen nicht stand, da derartige Bilder durch Retusche oder mit anderen photographischen Hilfsmitteln (Schattenwurf) verfälscht werden können. Auch sind exakte Vergleichmessungen schwierig, da der Winkel zwischen Kamera, Lichtquelle und Haut immer gleich gehalten werden müßte. Dies kann man allerdings durch bestimmte Apparaturen wie z.B. das Dermatoskop von Zeiss erreichen, eine quantitative Veränderung von Falten kann aber auch damit nicht ermittelt werden.

2. quantitativ

Durch Kombination des Dermatoskops mit einer Spaltlampe bot sich ein modifiziertes Lichtschnittverfahren an (TRONNIER) (37), das die Möglichkeit gibt, bestimmte Faltenpartien quantitativ zu erfassen und so auswertbar zu machen. Das Prinzip der Methode ist folgendes:
Die Beleuchtung der Haut erfolgt unter einem Winkel von 45 °, die Aufnahmeachse liegt senkrecht zur Hautoberfläche, so daß zwischen Spaltlampe und Aufnahmegerät nur ein Winkel von 45 ° entsteht. Jede Niveauänderung ergibt dann eine Ablenkung des an sich gerade liegenden Spaltes, die umso größer ist, je tiefer die Falte ist. Der Vorteil des Verfahrens ist, daß die Haut nicht berührt und ihre Oberfläche nicht verändert wird. Allerdings ist die Methode nicht zu Routinemessungen geeinget, da es sehr mühevoll ist, die unbedingt erforderlichen gleichen Versuchsanordnungen zu erlangen. Mit Hilfe des Interferenzmikroskopes wurden ebenfalls Faltenmessungen versucht, es zeigte sich aber, daß von der menschlichen Haut keine reproduzierbaren Interferenzbilder zu erhalten waren. Eigene Versuche mit einem Auflichtmikroskop (Leitz, Wetzlar) und einer nahezu waagerecht zur Hautoberfläche angebrachten Lichtquelle, einen von der Oberflächenstruktur der Haut abhängigen Beleuchtungswert in einem definierten Feld zu erhalten, der mit einer photoelektrischen Messeinrichtung bestimmt werden kann, erwiesen sich ebenfalls wegen der kaum reproduzierbaren Anordnung der Haut unter dem Mikroskop als zu unzuverlässig.
Eine Faltenmessung, die quantitativ ausgewertet werden kann und die hohe

Genauigkeit und ausreichende Reproduzierbarkeit zeigte, ist die Direktschreibung der Hautoberfläche. Das hierfür geeignete Gerät (Perth-O-Meter, Hersteller: Hommel-Werk, Mannheim) wurde eigentlich zur Prüfung von Metalloberflächen in der Industrie entwicelt. Auf das Prinzip der Messung sowie die angebrachten Änderungen wird später eingegangen. Der große Vorteil des Gerätes liegt darin, daß eine genaue Schreibung des Oberflächenreliefs der Haut möglich ist, sein Nachteil, daß während der Messung die Haut mit dem Tastsystem berührt und so etwas verschoben und deformiert wird.
Ergänzend wurde versucht mit verschiedenen Farbstoffen wie z.B. Stempelfarbe verwertbare Abdrücke von der Haut zu gewinnen, bei denen sich die Falten als ausgesparte helle Linien darstellten. Das Verfahren wies aber zahlreiche technische Mängel auf. So variierte die Stärke der Falten je nach der Kraft, mit der der Abdruck ausgeführt wurde. Auch ließ es sich nicht vermeiden, daß Spuren des Abdruckmittels in die Falten lief und so deren Ausmaß ungenau wurden.

3. indirekte Verfahren

Indirekte Verfahren, die mehr allgemein über den Hautzustand Auskunft geben, sollen nur in Verbindung mit einer direkten Methode verwendet werden. Geeignet sind die Resonanzfrequenzbestimmung (42) und die Messung der Hautelastizität nach SCHADE (24) z.B. in der Modifikation von KIRK und KVORNING. Bei der ersteren Methode wird das Verhältnis der strukturierten Substanz zur flüssigen bestimmt. Eine Vermehrung der strukturierten Elemente wie z.B. bei einer Akanthose, Infiltration und Licheninfikation führt ebenso zu einer Erhöhung der Resonanzfrequenz wie eine Abnahme der Gewebsflüssigkeit durch Druck oder Atrophie (TRONNIER und FISCHER) (4). Die jugendliche Haut dagegen mit ihrem erhöhten Turgor zeigt eine niedrigere Resonazfrequenz. Eine Abnahme der Resonanzfrequenz erzielt man auch durch bestimmte kosmetische Präparate, die eine Hydration der Haut bewirken. Ein positiver Effekt auf die Faltentiefe muß dabei aber nicht immer vorhanden sein, denn es konnte z.B. auch eine Abhängigkeit von der Konstitution (SCHNEIDER) 27) nachgewiesen werden.
Mit der zweiten Methode wird die Elastizität vorwiegend auf Grund des Flüssigkeitsgehaltes der Haut bestimmt. Gemessen wird mit Hilfe eines Elastometers nach SCHADE der Grad der Verformung der Hautoberfläche nach Applikation eines Gewichtes auf die Haut mit Hilfe eines Stiftes und die Hautveränderungen gleichzeitig graphisch registriert, die nach der späteren Entfernung des Gewichtes stattfinden. Dabei zeigt sich, daß die Verformung, d.h. Eindrückbarkeit nach Auflage des Gewichts auf die Haut bei jungen Menschen

größer ist als bei älteren, und daß der unmittelbare Ausgleich durch das Gewebe nach der Entfernung des Gewichtes sich ebenso verhält.
Erwähnt werden soll nun noch eine bioptische Methode, die zum Nachweis der Wirksamkeit bestimmter Cremes in Anwendung kam (z.B. 2). So stellten SCHAAF und GROSS histologisch fest, daß Pregnenolon lokal angewandt an der Meerschweinchenhaut zu einer Anregung des Zellwachstums und zu einer Zellregeneration in der Epidermis mit Vermehrung der Zellen führt. Allerdings darf dieses Ergebnis - als positiver "Akanthosetest" bezeichnet - nicht als beweisend für die faltenbeseitigende Wirkung eines Präparates angesehen werden. Eine ähnliche Wirkung wurde mit einem synthetischen Östrogen nach "percutaner" Verabreichung an der männlichen und weiblichen Greisenhaut erzielt (POCKRANDT - 18 -). Es kam danach ebenfalls zu einer Größenzunahme aller Zellen, die Zellkerne wurden ebenfalls größer und es trat eine Vermehrung der Zellen auf. Bei der Haut junger Frauen wurden allerdings keinerlei Veränderungen beobachtet. Von MEMMESHEIMER wurden schon 1928 histologische Untersuchungen über die Wirkung von Gesamthautextrakten, die in die Haut einmassiert wurden, beschrieben. Dabei zeigte es sich, daß hierbei keine Zellvermehrung in der Epidermis hervorgerufen wurde, sondern es kam zu einem deutlichen "Ödem" der Epidermis, wodurch diese dicker und turgeszenter wurde. Dieser Vorgang ist vom kosmetischen Standpunkt besonders wichtig, da die Haut durch diese Quellung glatter und frischer erscheint. In der Cutis war ebenfalls eine Flüssigkeitszunahme im Bereich des Bindegewebes und eine Mehrdurchblutung infolge Gefäßerweiterung nachzuweisen.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. verwendete Präparate

Bei den zu den eigenen Versuchen verwendeten Präparaten handelte es sich zunächst um ein in letzter Zeit auf den Markt gekommenes Präparat zur kurzfristigen Faltenbeseitigung. Alle derartigen Präparate bestehen aus der Albuminfraktion des Stierserums und sind hormonfrei. Beim Auftragen auf die Haut bildet sich ein Film, der nach Wasserzugabe trocknet und subjektiv ein Spannungsgefühl hinterläßt. Die Wirkung hält allerdings nur ca. sechs Stunden an. Der Effekt auf die Falten dürfte sowohl in der Wasserbindung der Eiweißlösung selbst liegen als auch auf der Wasserstauung in der Haut durch den abdeckenden Film beruhen (TRONNIER - 38).
Dieses Präparat ermöglichte wegen seiner sicheren und bereits kurz nach der Anwendung nachweisbaren Wirkung die Überprüfung der Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden.
Bei den anderen geprüften Präparaten soll es sich dagegen nicht um eine mechanische, sondern biologische Wirkung handeln, die auch erst nach längerer Anwendung nachweisbar ist.
Aus dieser Gruppe wurde ein Präparat geprüft, das sich seit vielen Jahren auf dem Markt befindet und sowohl wasserlösliche Gesamtextrakte der Haut junger Tiere (Kälber) als auch deren Lipidfraktionen enthält. MEMMERSHEIMER konnte da bereits 1929 im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Wirkung der Massage sowohl histologisch eine Aktivierung des Gewebsstoffwechsels als auch elastometrisch (SCHADE) eine günstige Beeinflussung der Haut nach Anwendung dieses Präparates nachweisen.
Weiterin wurden dann Untersuchungen an zwei verschiedenen Placenta-Präparaten angestellt, die sich in ihren Grundlagen unterscheiden. Einmal wurde Avocadoöl, zum anderen das hydrophile Serol verwendet, das ein "besseres transepidermales Eindringen des Extraktes und eine bessere Verteilung" (NEIS - 15 -) bewirken soll.
Die Placenta-Extrakte unterscheiden sich grundsätzlich natürlich auch stark je nach ihrer Herkunft (Tierart, Mensch), aber auch infolge unterschiedlicher Aufarbeitung und besitzen analytisch eine Fülle von Stoffen, die theoretisch geeignet erscheinen z.B. den Zellstoffwechsel zu stimulieren (GOHLKE - 8-). Die Bestimmung des Atmungsferment nach Warburg zeigt, daß die Zellatmung

durch Placenta-Extrakte erheblich gesteigert wird (GOHLKE). Ebenfalls soll es schon nach 10tägiger Anwendung zu einer Abflachung von Hautfalten kommen, nachweisbar durch mikroskopsiche Aufnahmen im Lichtschnitt (NEIS). Im Gegensatz zu östrogenhaltigen Salben (z.B. 31) sind durch Placenta-Extrakte keine allgemeinen Nebenwirkungen zu erwarten (z.B. 4, 26).
Auch ein Steroid (Pregnenolon), dem in reiner Form keine geschlechtsspezifische Wirkung zukommt (SCHAAF) und dem auch kein hormonartiger Wirkungscharakter zugeschrieben werden kann, wurde in die Untersuchungsreihe aufgenommen. Es soll unter bestimmten Versuchsbedingungen eine akanthogene Wirkung besitzen, die abhängig von der angewandten Konzentration und der verwendeten Grundlage ist (SCHAAF und GROSS). Auf die dabei auftretenden histologischen Veränderungen wurde oben bereits weiter eingegangen. Eine in der Schweiz im Handel befindliche kosmetische Creme, deren Hautwirkstoff Pregnenolon ist, soll nach SOLTERMANN (34) eine "ausgesprochen günstige Pflegewirkung" auf die Haut ausüben. Dasselbe wurde auch 1962 von SILSON (33) beobachtet.

Zuletzt wurde dann noch ein anaboles Steroid getestet, dessen positiver kosmetischer Effekt ebenfalls mehrfach beobachtet wurde. Das Präparat das "eine gute gewebsreparative Wirkung" aufweisen soll, wird dermatologisch zur Behandlung von Ulcera, Decubitalgeschwüren und Verbrennungen verwendet.

B. Verwendete Methoden

Als erste Untersuchungsmethode erwies sich nach eingehenden Vorversuchen, eine Kombination der Messung der Falten mit dem Perth-O-Meter mit einer Abdruckmethode, wie sie z.B. auch WEBER anwandte, als besonders geeignet. Anstelle des Gipses wurde eine Kunststoffmasse benutzt, wie sie in der zahnärztlichen Prothetik Anwendung findet (Silasoft). Ihr Vorteil gerade auch bei der Anwendung an der Haut liegt darin, daß es nicht wie beim Gips zu einer teilweisen Verdunstung des Lösungsmittels kommt, sondern die Erstarrung durch den Kondensationsprozeß selbst bedingt ist. Auf diese Weise wird eine Beeinflussung der Haut und ihres Wassergehaltes weitgehend vermieden. Mit Hilfe dieser Abdruckmasse wurde nun von einem bestimmten Bereich der Stirne ein Abdruck hergestellt, der dann mit dem Perth-O-Meter ausgemessen wurde. Bei dieser direkten Reliefschreibung (TRONNIER - 41 -) wird ein Messarm, an dem ein Stift frei beweglich aufgehängt ist, über den zu messenden Abdruck geführt. Der Stift verändert dabei laufend, durch die Unebenheiten des Abdrucks bedingt, seine Lage zum Messarm. Diese Änderungen werden in elektromagnetische Schwingungen umge-

wandelt und direkt auf Papierstreifen registriert. Die Tastkraft (Auflagegewicht) der gleitenden Tastspitze beträgt nur 0,08 g, wodurch eine Deformierung der Abdruckoberfläche weitgehend vermieden wird. Die Taststrecke beträgt 4,8 mm, die Zeit, um diesen Weg im Vor- und Rücklauf zu passieren, bei 50 Hz. 15 Sekunden. Beim Zurücklaufen des Mess-Schlittens in die Ausgangsstellung erfolgt keine Messung mehr.

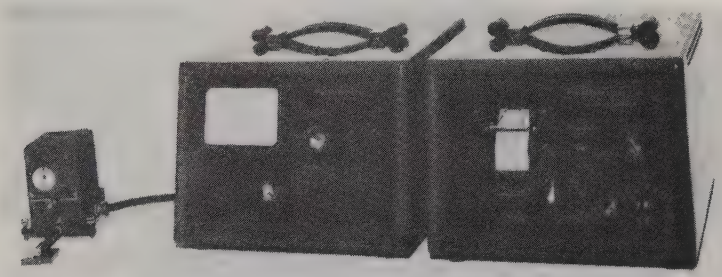

Abb. 1 Faltenmessgerät zur direkten Reliefschreibung der Hautoberfläche (Perth-O-Meter)

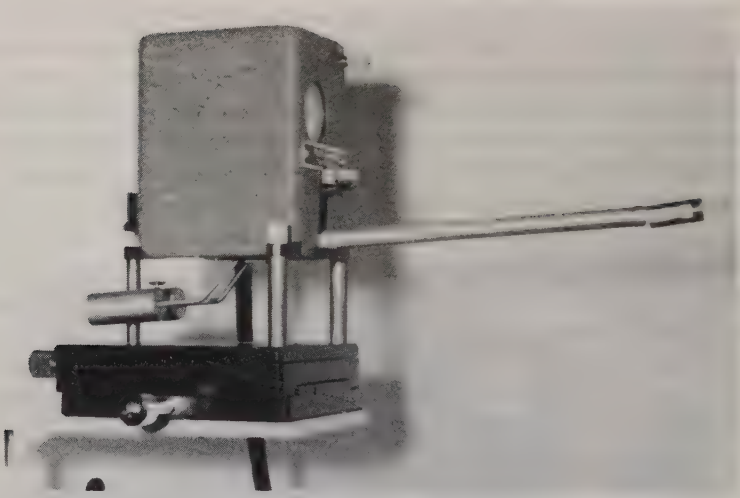

Abb. 2 Messarm mit dem Tastsystem des Faltenmessgerats

Weiterhin kam als indirekte Messmethode die Resonanzfrequenzbestimmung (42) zur Anwendung.

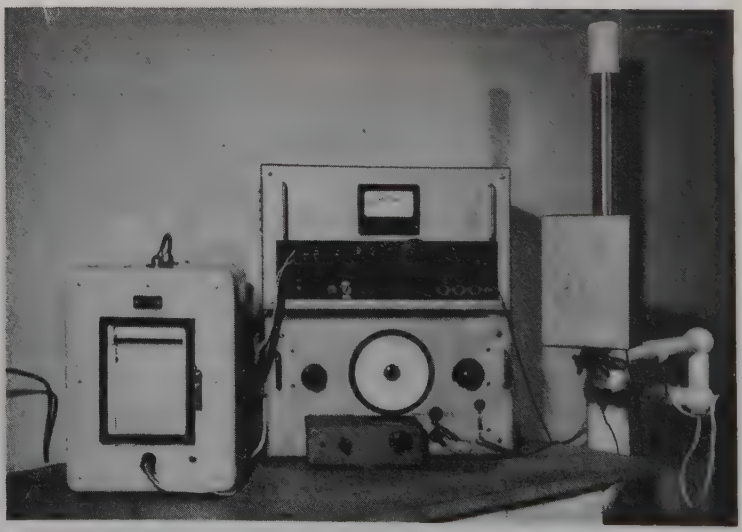

Abb. 3 Gerät zur Messung der Resonanzfrequenz

Das Prinzip der Messung besteht darin, daß elektrische Schwingungen eines Frequenzgenerators in mechanische verwandelt, durch einen Stift der Haut mitgeteilt werden. Ein zweiter Stift, der im Abstand von 5 mm auf der Haut aufsitzt, nimmt die Schwingungen von der Haut wieder auf. Sie werden wieder in elektrische umgewandelt und verstärkt auf einen Schreiber übertragen. Die Messungen an der Haut werden im Bereich von 80 - 400 Hz. durchgeführt.

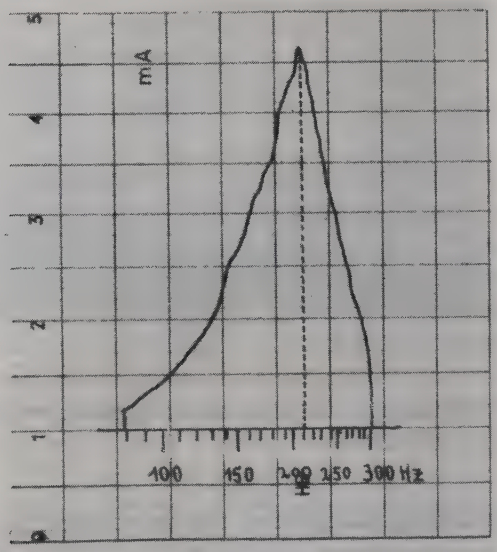

Abb. 4 Resonanzfrequenzkurve einer normalen Haut

Als weitere indirekte Methode wurde die Hautelastizitätsmessung nach SCHADE, modifiziert nach KIRK und KVORNING, angewendet.

Abb. 5 Elastizitätsmessgerät, modifiziert nach SCHADE, KIRK und KVORNING

Das Prinzip der Messung besteht darin, daß ein Gewicht von 50 g über einen Stift auf die Haut aufgelegt und nach 2 Minuten wieder abgenommen wird, wobei die Deformation der Haut registriert wird (siehe oben). Die Veränderungen werden mit Hilfe eines Hebelarms, der eine Celluloidspitze trägt, auf einer langsam routierenden Kymographentrommel aufgezeichnet. Die Autoren stellten fest, daß ein deutlicher Unterschied zwischen dem Verhalten eines normalen und eines ödematösen Gewebes besteht. Die Zeitspanne für die Adaptation der Haut an das Gewicht und für die Rückkehr des Gewebes in den Originalzustand nach Entfernung des Gewichts ist im Ödem größer als bei normalem Hautzustand.

C. Durchführung der Versuche

1. Faltenmessung mit Hilfe des Perth-O-Meters in Kombination mit einem Silasoft-Abdruck

Im einzelnen wurde bei den Versuchen so vorgegangen, daß an der einen Stirnseite der Versuchsperson in einem angezeichneten Bereich mit charakteristischer physiologischer Faltenkreuzung mit Silasoft ein Abdruck hergestellt wurde. Zur Kontrolle wurde auf der anderen Stirnhälfte ein zweiter angefertigt. Die Bestimmung der Ausgangswerte erfolgte an 4 aufeinander folgenden Tagen, an denen jeweils ein Abdruck hergestellt wurde. Anschließend wurde die Haut täglich 2 mal in dem einen Messfeld behandelt. Für die Versuche wurden ausschließlich männliche Probanden gewählt, um die bekannte Abhängigkeit des Hautzustandes und Turgors bei der Frau von den physiologischen Schwankungen zu eliminieren. Die Versuchspersonen waren zwischen 26 und 40 Jahre alt, der Mittelwert lag bei 35 Jahren. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 13 und 21 Tagen und war im wesentlichen durch den klinischen Aufenthalt der Versuchspersonen eingeschränkt. Nach Abschluß der Versuchsreihe wurde erneut ein Abdruck hergestellt und ausgemessen. Es erwies sich dabei gegenüber dem ursprünglichen Verfahren der direkten Messung auf der Haut als angenehm, daß an einem Abdruck unter Umständen mehrere Messungen durchgeführt werden konnten, um auf diese Weise möglichst genau die Ausgangsmesstelle wieder auffinden zu können. In der Regel wurden jeweils 6 Registrierungen pro Abdruck vorgenommen. Die folgende Abbildung zeigt das Ergebnis eines solchen Vergleiches zweier Messungen vor und nach Abschluß der Behandlung.

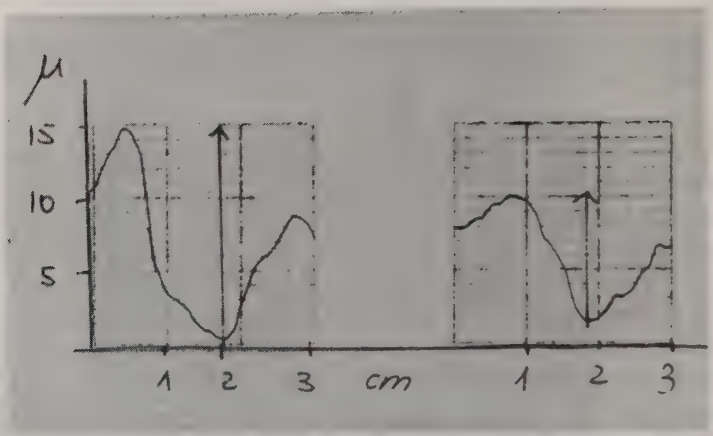

Abb. 6 Faltenmesskurve des Silasoft-Abdruckes
links: vor Behandlung
rechts: 20 Tage nach Behandlung
VP.: 38 Jahre. (↑ = Faltentiefe)

Auswertung der Versuche:

Die Kurven jeder Hautstelle und jeden Tages wurden zunächst verglichen und die Kurve ausgewählt, die am störungsfreiesten geschrieben war und doch den übrigen Kurven der gleichen Versuchsperson möglichst ähnlich war. Dann wurde die Breite und Tiefe der geschriebenen Falte in Millimeter ausgemessen. Die ausgewerteten Kurvenergebnisse wurden für jede Versuchsperson eingetragen und der Mittelwert für die erste Messerie (unbehandelte Haut) zur zweiten Messung in Beziehung gesetzt. Die Ab- bzw. Zunahme der Faltentiefe ist dann das Maß für die faltenbeseitigende Wirkung eines Präparates. Ein Millimeter in der Tiefe auf der Registrierung entspricht dabei 5 µ an der Haut.

2. Messung der Resonanzfrequenz

Da die Messung immer an der gleichen Hautstelle durchgeführt werden mußte, war es wichtig, sie gut zu bezeichnen. Zu diesem Zweck wurden mit Hilfe einer dünnen Kanüle 2 kleine Tuschepunkte unter die Stirnhaut tätowiert, die auch noch nach einigen Wochen zu sehen waren. Auf diese Punkte wurden bei jeder

Messung die Stifte aufgesetzt. Das Auflagegewicht der Stifte auf die Haut betrug 20 g. Es wurden auch hier 4 Leermessungen an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, wobei die Messungen mehrfach wiederholt wurden (3 - 4 mal) und der Mittelwert für die Auswertungen zugrundegelegt wurde. Dann erfolgte die schon beschriebene Behandlung und nach ca. 16 Tagen wurde erneut nachgemessen.
Die Wirkung faltenbeseitigender Cremes soll unter anderem darauf beruhen, daß sie das Wasserspeicherungsvermögen und die Aufnahmefähigkeit der Haut für Wasser erhöhen. Ein höherer Feuchtigkeitsgehalt der Haut führt aber zu einer Verschiebung der Resonanzfrequenz zu niedrigeren Frequenzen.

3. Elastizitätsbestimmung

Die Anwendung des modifizierten Elastometers nach KIRK und KVORNING erwies sich technisch als schwierig, da die Registrier- und Kontrollstifte sich nicht immer gleichmäßig auf der gewölbten Stirne aufsetzen ließen. Gemessen wurde ebenfalls an einer tätowierten Stelle nach dem gleichen Schema der Resonanzfrequenzmessung. Es wurde deshalb nach Vorliegen der Ergebnisse der Behandlung mit Instant-Change und Amor-Skin auf die weitere Durchführung dieses Verfahrens verzichtet, zumal sich auch bei Kontrollmessungen keine ausreichend reproduzierbaren Werte ergeben hatten und die Effekte der Behandlung im Bereich der sehr großen Streubreite des Verfahrens blieben. Im allgemeinen blieben die Kontrollstellen bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden unbehandelt, nur bei einem Präparat (Amor-Skin) erfolgte die Behandlung mit der Grundlage.

V. A. Ergebnisse

a) mit der direkten Faltenmessung

1. Instant Change

Bei Anwendung dieses Präparates und der Messung nach 10 Minuten sowie 20 Minuten ergab sich bei 10 Versuchspersonen die in der folgenden Tabelle aufgeführten Werte. Die Ergebnisse für 10 und 20 Minuten wurden gemittelt, da sie praktisch keine Unterschiede in einer bestimmten Richtung aufwiesen.

Tab. 1

Direkte Faltenmessung. Präparat: Instant Change
Zahl der Versuchspersonen: 10
Dauer der Versuche: 10 Min. und 20 Min.
Messort: Stirn

	Absolute Werte in mm vor Behandlung		nach		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite
	21,7	26,9	14,1	28,1	- 34	+ 5,5
Maximal-wert	25	35	17	35	- 32	± 0
Minimal-wert	17,7	20	10	20	- 43	± 0

Es fand sich also eine Abnahme der Faltentiefe um etwas mehr als 30 % im Mittelwert, wobei eine geringe Faltentiefe im Ausgangwert anscheinend eine deutlichere Wirkung erwarten läßt, wie die Minimalwerte der Tabelle zeigen. Die Faltenbreite erscheint eher etwas vergrößert, aber dieser Unterschied ist nicht zu sichern.

2. Amor-Skin

Die Wirksamkeit dieses Präparates tritt erst nach längerer Behandlungszeit ein und kann auch erst nach einigen Wochen beurteilt werden. Die Behandlungsdauer bei 10 Probanden, nach der erneut gemessen wurde, betrug im Mittel 19 Tage. Bei diesem Präparat wurde zusätzlich die Grundlage untersucht. Es ließ sich aber keine Wirkung auf die Faltentiefe- und Breite nachweisen. Ebensowenig zeigten die Kontrollen auf der nicht behandelten Stirnseite eine Änderung, so daß in den weiteren Versuchen auf die Kontrollen verzichtet werden konnte. Bei der Auswertung der Untersuchungen mit Amor-Skin an dem oben dargestellten Kollektiv ließen sich die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ergebnisse ermitteln.

Tab. 2

Direkte Faltenmessung. Präparat: Amor-Skin
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 19 Tage
Messort: Stirn

mm	vor Behandlung		nach		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe 26,3	Breite 24,8	Tiefe 19,8	Breite 24,8	Tiefe -24,7%	Breite ± 0
Maximal-wert	28,5	32	23	35	19 %	+ 9%
Minimal-wert	22,5	21	18	19	16 %	- 9%

Tab. 3

Direkte Faltenmessung. Präparat: Amor-Skin Grundlage
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 19 Tage
Messort: Stirn

mm	vor Behandlung		nach Behandlung		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite
	23,5	27	24	26	+ 2 %	- 4 %

Nach der Behandlung mit Amor-Skin war eine mittlere Abnahme der Faltentiefe um 24,7 % feststellbar, eine Beeinflussung der Faltenbreite fehlte. Die geringste Wirkung wurde bei einem Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria gemessen. Der Proband zeigte auch noch während der Behandlung vereinzelt Auftreten von Quaddeln, wies also in der Hydratation seiner Cutis offenbar abnorme Verhältnisse auf. Bei diesem Versuch lag die Beeinflussung bei der extremen Faltentiefe etwas unter dem Mittelwert, ein Einfluß auf die Faltenbreite war nicht zu sichern.

3. Euplacentan

Direkte Faltenmessung. Präparat: Euplacentan
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 15 Tage
Messort: Stirn

mm	vor Behandlung		nach Behandlung		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite
	24,4	22,6	24,5	22,6	+ 0,4	± 0

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß sich nach im Mittel über 15 Tage durchgeführter Behandlung mit Euplacentan weder die Tiefe noch die Breite der Falten änderte.

4. Placentubex

Direkte Faltenmessung. Präparat: Placentubex
Zahl der Versuchspersonen: 10
Dauer der Versuche: 10 Tage
Messort: Stirn

mm	vor Behandlung		nach Behandlung		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite
	26,2	29	22	29	- 16%	± 0

Während bei Placentubex wiederum die Faltenbreite unverändert blieb, kam es zu einer Abnahme der Faltentiefe von 16 %. Die Versuchsdauer betrug hier in allen Fällen 10 Tage, da für diesen Zeitraum schon von anderer Seite (NEIS) eine Beeinflussung der Hautoberfläche im Sinne einer Verminderung der Faltentiefe festgestellt worden war

5. Eterna 27

Direkte Faltenmessung. Präparat: Eterna 27
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 18 Tage
Messort: Stirn

mm	vor Behandlung		nach Behandlung		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite
	22	24	20,5	26	- 7 %	+ 8 %

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist kam es nach Anwendung von Eterna 27 lediglich zu einer Abnahme der Faltentiefe von 7 %, ein Wert, der noch innerhalb der Fehlerbreite der Methode liegt. Die Zunahme der Faltenbreite betrug 8 % und lag damit ebenfalls in der Fehlerbreite.

6. Dianabol

Direkte Faltenmessung. Präparat: Dianabol
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 15 Tage
Messort: Stirn

mm	vor Behandlung		nach		Differenz in %	
Mittelwert	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite	Tiefe	Breite
	27	23	27	24,5	± 0	+ 6 %

Nach Anwendung von Dianabol kam es zu keiner Änderung der Faltentiefe und die Faltenbreite änderte sich nur im Bereich der Fehlerbreite des Verfahrens zu.

Wertet man die Ergebnisse dieser Versuche aus, so läßt sich feststellen:

1. Eine Abnahme der Faltentiefe bis zu maximal 43 %, im Mittel 34 % (Instant Change), läßt sich für das vorwiegend mechanisch wirkende Präparat nachweisen.

2. Etwas weniger wirksam waren zwei weitere Präparate (Amor-Skin und Placentubex) bei der Überprüfung nach längerer Anwendung.

3. Die weiteren untersuchten Präparate (Euplacentan, Eterna 27 und Dianabol) zeigten unter gleichen Bedingungen keine Wirkung.

4. Ein Einfluß auf die Faltenbreite fand sich nicht, wenn auch eher die Tendenz zu einer Verbreiterung der Falten nach der Behandlung zu bestehen scheint.

5. Ein sicherer Einfluß der Ausgangswerte der Falten auf ihre Beeinflussungsmöglichkeit scheint nicht vorzuliegen. Allenfalls könnte bei dem mechanisch wirksamen Präparat der Ausgangswert von allerdings geringer Bedeutung sein.

6. Die in einer Serie mitgeprüfte Grundlage war wirkungslos.

b) Ergebnisse mit der Resonanzfrequenzmessung

1. Instant Change

Das Ergebnis dieser Versuchsserie ist wesentlich weniger einheitlich als dasjenige der Faltenmessung. Zwar findet sich im Mittel eine geringe Zunahme und auch bei der Hälfte der Probanden eine Erhöhung der Resonanzfrequenz, 3 Probanden zeigten aber keine Änderung, beziehungsweise eineAbnahme, so daß eine sichere Wirkung auf die Resonanzfrequenz nicht abgeleitet werden kann.

Tab. 7

Resonanzfrequenzmessung. Präparat: Instant Change
Zahl der Versuchspersonen: 12
Dauer der Versuche: 10 Min. und 20 Min.
Messort: Stirn

Mittelwert (Abweichung in Hz)	+ 3
Zunahme	6 mal
keine Änderung	3 mal
Abnahme	3 mal

2. Amor-Skin

Bei der Resonanzfrequenzmessung konnten die in der folgenden Tabelle 8 und 9 dargestellten Werte erhalten werden. Außer dem Präparat Amor-Skin wurde auch dessen Grundlage getestet (Tab. 9).

Tab. 8

Resonanzfrequenzmessung. Präparat: Amor-Skin
Zahl der Versuchspersonen: 11
mittlere Dauer der Versuche: 19 Tage
Messort: Stirn

Mittelwert (Abweichungen in Hz)	- 9
Zunahme	2 mal
keine Änderung	1 mal
Abnahme	8 mal

Tab. 9

Resonanzfrequenzmessung. Präparat: Amor-Skin Grundlage
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 19 Tage
Messort: Stirn

Mittelwert	- 9,5
Zunahme	1 mal
keine Änderung	0 mal
Abnahme	9 mal

In der gesamten Versuchsgruppe war die Abnahme der zwischen 210 und 230 Hz liegenden Ausgangswerte mit über 10 Hz recht deutlich. Die relativ lipidhaltige und deshalb abdeckende Grundlage dürfte, wie sich aus dem Vergleich der Werte für diese und das fertige Präparat ablesen läßt, vor allem dafür verantwortlich sein.

Tab. 10

Resonanzfreuenzmessung. Präparat: Euplacentan
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 15 Tage
Messort: Stirn

Mittelwert	+ 4
Zunahme	7 mal
keine Änderung	2 mal
Abnahme	1 mal

Nach Anwendung von Euplacentan kam es nur einmal zur Abnahme der Resonanzfrequenz, zweimal trat keine Änderung ein und siebenmal kam es zu einer Abnahme, die aber mit + 4 Hz im Mittel doch gering war.

Tab. 11

Resonanzfrequenzmessung. Präparat: Placentubex
Zahl der Versuchspersonen: 10
Dauer der Versuche: 10 Tage
Messort: Stirn

Mittelwert	- 6
Zunahme	0 mal
keine Änderung	3 mal
Abnahme	7 mal

Eine Zunahme der Resonanzfrequenz war nach Placentubex nicht zu beobachten, dreimal waren die Werte unverändert, siebenmal kam es zu einer Abnahme, die im Mittel 6 Hz betrug.

Tab. 12

Resonanzfrequenzmessung. Präparat: Eterna 27
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 18 Tage
Messort: Stirn

Mittelwert	+ 17
Zunahme	8 mal
keine Änderung	2 mal
Abnahme	0 mal

Auffallend war bei der Prüfung von Eterna 27, daß hier keine Abnahme der Resonanzfrequenz zu verzeichnen war, sondern es im Gegenteil zu einer recht beträchtlichen Zunahme (im Mittel von 17 Hz) kam. 2 mal trat unter der Behandlung keine Änderung ein.

Tab. 13

Resonanzfrequenzmessung. Präparat: Dianabol
Zahl der Versuchspersonen: 10
mittlere Dauer der Versuche: 15 Tage
Messort: Stirn

Mittelwert	- 10,5
Zunahme	2 mal
keine Änderung	0 mal
Abnahme	8 mal

Nach Anwendung von Dianabol kam es zu einer deutlichen Abnahme der Resonanzfrequenz (im Mittel von 10,5 Hz) und nur 2 mal zu einer leichten Zunahme.

Zuaammenfassend läßt sich bei Auswertung der Ergebnisse mit dieser Versuchsanordnung feststellen:

1. Das Verhalten der behandelten Haut zu der Kontrolle ist bei allen Präparaten - im Gegensatz zur Faltenmessung - nicht vollständig einheitlich in einer Richtung, das heißt einer Zunahme oder Abnahme der Resonanzfrequenz.

2. Der Grund dafür liegt in der größeren Fehlerbreite des Verfahrens, da in die Messungen die unterschiedlichen Resonanzverhältnisse (z.B. Dicke der Subcutis über dem knöchernen Schädel) eingehen.

3. Abdeckende Grundlagen zeigen eine Abnahme der Resonazfrequenz in einer Größenordnung, wie sie von den Präparaten auch nicht überschritten wird.

4. Bei zwei Präparaten, davon bei einem sehr deutlich, kommt es zu einer Zunahme der Resonanzfrequenz, die unter anderem eine Folge der vermehrten strukturierten Elemente (gegenüber der Flüssigkeit) darstellen könnte, da ein solcher Effekt (Akanthose) gerade bei diesem Präparat nachgewiesen wurde.

B. Diskussion der Ergebnisse

Im Hinblick auf die beiden verwendeten und bei der Auswertung berücksichtigten Methoden läßt sich zunächst sagen, daß die direkte Faltenmessung nicht nur in ihrer Aussage dem vorgesehenen Verwendungszweck des Präparates mehr entspricht als die Resonanzfrequenzmessung, sondern auch die besseren und reproduzierbaren Ergebnisse liefert. Es konnte festgestellt werden, daß in diesen Versuchsreihen bei praktisch allen Probanden die Änderungen stets in der gleichen Richtung und nur in unterschiedlicher Größenordnung auftraten. Dabei war stets nur ein Einfluß auf die Tiefe der Falten, nie aber ein solcher auf die Breite sicher nachzuweisen. Weiterhin blieb bemerkenswerterweise die verwendete Salbengrundlage in dieser Versuchsanordnung gänzlich ohne Effekt. Es ließ sich für zwei der geprüften Präparate (Amor-Skin und Placentubex) auf biologischem Wege eine Beeinflussung der Falten nachweisen, der allerdings nicht ganz die Größenordnung der mechanisch zu erzielenden temporären Abnahme der Faltentiefe erreichte. Während jedoch die mechanisch bedingte Wirkung zwar wenige Minuten nach dem Auftragen des Präparates bereits nachweisbar ist, gleichzeitig aber nach einigen Stunden wieder abklingt, erfolgte die Messung der biologischen Beeinflussung, nachdem die Haut letztmalig 24 Stunden vor der Messung behandelt worden war. Man kann deshalb einen mechanischen

Einfluß oder einen solchender Grundlage ausschließen und annehmen, daß es sich wirklich, bei einer in dieser Versuchsanordnung zu erfassenden Wirkung, um ein biologisches Geschehen im Sinne einer auch anhaltenden Verringerung der Faltentiefe handelt.
Die Resonanzfrequenzmessung wurde in den letzten Jahren bevorzugt zur Messung des Hydratationszustandes der Hornschicht, z.B. nach Seifenanwendung herangezogen. Da die unterschiedliche Hydratation der Hornschicht, aber auch die der Cutis in den letzten Jahren als eine der wesentlichen Ursachen für den Effekt derartiger kosmetischer Präparate und der Wasserverlust der Haut als ein Grund für die Altersveränderungen angesehen wurde, erschien es zweckmäßig die Präparate nun noch vergleichend mit diesem Verfahren zu untersuchen. Dabei stellte sich aber heraus, daß dieses Verfahren insgesamt keineswegs so gute Werte erbrachte. Insbesondere kam es in den einzelnen Versuchsgruppen immer zu unterschiedlicher Reaktion einzelner Versuchspersonen, so daß nur die Mittelwerte verwendbar waren und sich eine Tendenz für Wirkung der einzelnen Präparate abzeichnete. Dabei erwies es sich, daß eine Abnahme der Resonanzfrequenz, also ein Ergebnis im Sinne einer zunehmenden Hydratation, ebenso gut durch die Grundlage allein wie durch die entsprechenden Präparate zu erreichen ist. Die demgegenüber teilweise geringeren Unterschiede für die einzelnen Präparate sprechen also eher dafür, daß deren Grundlage weniger abdeckend wirkt als z.B. die des Präparates Amor-Skin, die hier zusätzlich überpüft worden ist. Auffällig war nur, daß bei zwei Präparaten entgegen der Erwartung eine Zunahme der Resnonanzfrequenz auftrat. Dabei lag der eine Wert noch im Bereich der Fehlerbreite, der andere aber sicher darüber. Während das letzte Präparat bei der direkten Faltenmessung nur eine sehr geringe, noch im Bereich der Fehlergrenze liegende Abnahme der Faltentiefe gezeigt hatte, kam es hier zu einem starken Anstieg der Resonanzfrequenz. Diese Änderung könnte auf eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Flüssigkeit und strukturiertem Material im Gewebe zurückgeführt werden und würde dann die von anderer Seite beobachtete Akanthose bestätigen. Damit stände der Befund wieder in Übereinstimmung mit ebenfalls älteren Untersuchungen, bei denen auch eine Akanthose durch Pregnenolon nachgewiesen worden war, jedoch ebenfalls die Beeinflussung der Faltentiefe fehlte. Man kann also daraus den Schluß ziehen, daß eine "Proliferation" der Epidermis im Sinne eines positiven Akanthosetestes keineswegs mit einer Änderung im Oberflächenrelief der Haut einherzugehen braucht. Es ist weiterhin auch nicht sicher wahrscheinlich zu machen gewesen, daß eine Hydratation allein, z.B. durch Verwendung einer abdeckenden Salbengrundlage, einen über Stunden anhaltenden Einfluß auf die Faltentiefe hat. Das Schönheitsideal des Menschen ändert sich ständig, immer ist es aber mit dem Begriff der

Jugend und Jugendlichkeit verbunden, die als erstrebenswert gilt. An die Stelle der rein dekorativen Kosmetik tritt heute mehr und mehr das Bemühen, in die Altersvorgänge funktionell einzugreifen. Das Experiment muß den subjektiven Eindruck ergänzen, und Maß und Zahl sollten auch diesem lange vernachlässigten Gebiet am Rande der Medizin eine zunehmend wissenschaftliche Grundlage verleihen, auch wenn das Ziel seit Jahrhunderten das Gleiche geblieben ist: Dem Schönheitsideal der Zeit nachzustreben:

Scitis et inducta candorem quaerere creta.
Sanguine quae vero non rubet, arte rubet.
Arte supercilii confinia unda repletis,
Parvaque sinceras velat aluta genas.
Nec pudor est oculos tenui signare favilla,
Vel prope te nato, lucide Cydne, croco.

P. Ovidus Naso
Ars amatoria
III. 199 - 204

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen Überblick über unsere Erkenntnisse der Altersveränderungen der Haut, sowohl in der Epidermis als auch in der Cutis, die sich im wesentlichen als Ergebnisse von gezielten Einzeldarstellungen ausweisen, werden die Behandlungsmöglichkeiten der gealterten Haut kurz skizziert. Neben den doch sehr aufwendigen und auch nicht von Rezidiven freien operativen Verfahren spielen heute die konservativen Behandlungsbemühungen in weiten Kreisen der Bevölkerung eine große und ständig wachsende Rolle. Die Vorstellungen über die Wirkung der angebotenen Präparate werden anhand der vorliegenden Literatur dargestellt und erweisen sich insgesamt als recht lückenhaft und nicht immer fundiert. Einer ausführlicheren Betrachtung werden dann die Verfahren unterzogen, die zur Beurteilung der Altersveränderungen und ihrer Beeinflussung herangezogen werden können, da davon auszugehen ist, daß nur ausreichende Meß- und Beurteilungsmöglichkeiten solcher Änderungen eine Gewähr dafür bieten, die angebotenen Präparate im Hinblick auf ihre tatsächliche Wirkung überprüfen zu können. Es ist dabei zwischen den qualitativen Verfahren der Beobachtung und Photographie und den quantitativen Methoden zu unterscheiden. Ihre Vor- und Nachteile werden ausführlich dargestellt. Dabei beschränkt sich die Besprechung nicht allein auf die Verfahren zur Messung der Falten, sondern schließt auch die indirekten Untersuchungen wie die Resonanzfrequenzbestimmung und die Hautelastizitätsmessung neben bioptischen Methoden ein, die alle besonders im Hinblick auf die möglichen Grundlagen der Altersveränderungen herangezogen wurden.

Für die eigenen Untersuchungen wurden biologisch wirksame Präparate neben vorzugsweise mechanisch wirkenden verwendet. Dabei diente die mechanisch wirkende Zubereitung (Instant Change) - auf Basis von Globulinfraktionen hergestellt- als Bezugssystem zur Überprüfung der Brauchbarkeit der Messverfahren. Bei den übrigen Präparaten handelte es sich um ein aus der Gesamthaut hergestelltes Produkt (Amor-Skin), zwei placentahaltigen Zubereitungen (Euplacentan und Placentubex), die sich vor allem in der Grundlage unterscheiden, sowie um zwei steroidhaltige Zubereitungen, von denen das eine Steroid (Pregnenolon) angeblich keine Systemwirkung, sondern nur eine solche auf die Haut hat, während das andere ein übliches Anabolikum (Dianabol) darstellt.

Nach entsprechenden Vorversuchen wurde zur direkten Faltenmessung eine Modi-

fikation der Faltenschreibung entwickelt, bei der die Schreibung nicht direkt an der Versuchsperson, sondern auf einem Abdruck erfolgt, Der Vorteil dieses Abdruckverfahrens gegenüber den in der Literatur angegebenen besteht vor allem darin, daß es zu keiner wesentlichen Verdunstung des Lösungsmittels, sondern einer Erstarrung des Materials durch Polykondensation kommt. Auf diese Weise wird eine Verformung der Haut nahezu vermieden. Während sich die Messung der Hautelastizität nach SCHADE als wenig gut reproduzierbar erwies, war die Bestimmung der Resonanzfrequenz als ergänzendes indirektes Verfahren vor allem deswegen herangezogen worden, weil in der letzten Zeit besonders Wert auf die Bedeutung der Hydratation der Haut durch derartige Präparate gelegt wurde.
Es ließ sich feststellen, daß neben dem mechanisch wirkenden Produkt (Instant Change) nur zwei Präparate, nämlich eins auf Placentabasis (Placentubex) und ein weiteres auf Basis der Gesamtextrakte der tierischen Haut (Amor-Skin) einen direkten Einfluß auf die Faltentiefe hatten. Eine Hydratation, die über diejenige guter abdeckender Salbengrundlagen hinausgeht, ließ sich für keines der Präparate nachweisen. Auffällig war dagegen die Zunahme der Resonanzfrequenz nach Anwendung eines Pregnenolon enthaltenden Produktes, für das von anderen Autoren eine starke Akanthose nachgewiesen wurde. Es besteht daher die Möglichkeit, daß dieser Effekt eine Folge der Akanthose ist. Es kann jedoch gesagt werden, daß die Wirkung auf die Faltentiefe, ein Effekt auf die Faltenbreite wurde bei keinem Präparat beobachtet, weder eine alleinige Funktion einer besseren Hydratation ist, noch, wie bereits früher von anderen Autoren festgestellt, eine notwendige Folge einer Epidermisverbreiterung (Akanthose) darstellt.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir ein besonderes Anliegen, Herrn Professor Dr. Wilhelm Schneider dafür zu danken, daß er mir die Möglichkeit bot, an seiner Klinik im Externa-Labor meine Untersuchungen durchzuführen.
Ebenso möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Hagen Tronnier für die Überlassung des Themas und das Interesse, das er meiner Arbeit jederzeit entgegenbrachte, aufrichtig danken.

VII. LITERATUR

(1) ANTOINE, L.: Unblutige Behandlung von Falten und Runzeln der Haut
Med. Kosmetik 7, 270 - 273 (1958)

(2) BERRES, H. u. A. NELKE: Untersuchungen über die Altersveränderungen der menschlichen Haut, durchgeführt an der Bauchhaut.
Arch. klin. exp. Dermat. 204, 151 - 158 (1957)

(3) BICHEL, A.: Zur pharmakologischen Wirkung von Bestandteilen des Hautgewebes.
Derm. Wschr. 86, 49 (1928)

(4) BURGER, G. u. G. WENZEL: Über einen Versuch in der Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen mit einem Placentaextrakt.
Med. Klin. 48, 603 (1953)

(5) v. CZETSCH-LINDENWALD, H.: Organextrakte in der Kosmetik.
Österr. Drogistenzeitung, Salzburg, 15 (mai 1961)

(6) EJIRI, I.: Jap. J. Dermat. 40, 173 u. 216 (1936)

(7) GALEN: Opera omnia. Edit. C.G. Kühn Bd. XII "de Compositione Medicamentorum secundum locos", Leipzig 1826

(8) GOHLKE, H.: Biologische Hautregeneration und ihre Auswertung für die kosmetische Dermatologie.
Med. Kosm. 7, 139 (1958)

(9) GOTTRON, E. u. H.C. FRIEDERICH: Nouvelles recherches sur l'action des extraits placentaires sur la peau humaine
Industrie de la parfumerie 6, 92 (1950)

(10) HILL, W.R. u. H.MONTGOMMERY: J. invest. Derm. 3, 231 (1940)

(11) KIRK, E., S.A.KVORNING: Quantitative Measurements of the Elastics Properties of the Skin and Subcutaneous Tissues in Young and Old Individuals Journ. Gerontol. 4, 213, 1949

(12) KÖHLER: Das Lichtschnittverfahren in der Dermatologie. Arch. Dermatol.-Syphil. 188, 120 (1949)

(13) LUTZ: Altersdermatosen "Praxis" 46, 79 (1957)

(14) MEMMESHEIMER, A.: Histologische und elastometrische Untersuchungen über die Wirkung lokaler Hautmassagen. Derm. Zschr. Bd. 65 (1928)

(15) NEIS, G.: Das Eindringen von Placenta-Wirkstoffen in die Haut. Aesthet. Med. 11, 5 (1962)

(16) OLEON, F.: Wirkung von Frischzellen bei externer Anwendung. Parf. u. Kosm. 40, 91 (1959)

(17) PINKUS, F.: Die normale Anatomie der Haut. In Jadassohn Handb. Haut-Geschlkrkh. I/1, Berlin 1927

(18) POCKRANDT, H.: Wirkung eines synthetischen Östrogens (Dienöstrol-diazetat) auf die Haut bei percutaner Verabreichung. Zschr. Geburtshilfe 141, 85 (1954)

(19) POWERS, D.H. u. FOX, C.: The Effect of cosmetic emulsions on the stratum corneum. J. Soc. Cosmetic chemists 10, 109 (1959)

(20) RIES, W. u. S.SACK: Die Altersabhängigkeit des subcutanen Gewebsinnendrucks. Zschr. Altersforschung 13, 122 (1959)

(21) RONCHESE, F.: Geriatrics, 1, 144 (1946)

(22) SCHAAF, F.: Neue für die Hautpflege geeignete Wirkstoffe. Med. Kosmetik 7, 144 (1958)

(23) SCHAAF, F. u. F. GROSS: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Haut. Arch. klin. exp. Dermat. 205, 312 - 320 (1957)

(24) SCHADE, H.: Untersuchungen zur Organfunktion des Bindegewebes. 1. Die Elastizitätsfunktion des Bindegewebes und die initiale Messung ihrer Störungen. Zschr. exp. Pathol. 360 - 399 (1912)

(25) SCHMIDT, H. W.: Chemie und Physiologie des Geleé Royale Chem. Ztg. 81, 295 (1957)

(26) SCHNEIDER, W.: Präparative Kosmetik in der Sicht des Dermatologen. Fette, Seifen 59, 357 (1957)

(27) SCHNEIDER, W.: Alkalineutralisation und Hauttyp. Arch. klin. exp. Dermat. 219, 620 (1964)

(28) SCHNEIDER, W. u. H. WAGNER: Über ungesättigte Verbindungen in der Kosmetik und Dermatologie. Med. Klin. 50, 456 (1955)

(29) SCHÖNFELD, W.: Ein geschichtlicher Querschnitt durch die Ärztliche Kosmetik. Jour. Med. Kosmetik. Heft 11 (1953)

(30) SCHREUS, H.: Aestethische Medizin Dtsch. Med. Wschr. 82, 841 (1957)

(31) SCHREUS, H., M. E. VOSS u. KÖTZING: Antwort zur Anfrage über die Schädlichkeit von Hormonsalben. Dermatologica (Basel) 100, 217 (1950)

(32) SIGRIST, H.: Die ärztliche Kosmetik im Wandel der Jahrhunderte. Med. Welt 1939, 1765

(33) SILSON, J.: Pregnenolone acetate - a dermatologically active steroide.
Journ. Cosm. Chem. Vol. 13, 129 (1962)

(34) SOLTERMANN, W.: Erfahrungen mit einer neuen Hautcreme.
"Praxis" 49, 18 (1960)

(35) STERNBERG, T., LE VAN, P. u. WRIGHT, E.: The hydrating effects of Pregnenolon acetate on the human skin. Current Therapeutic
Research 3, 469 (1961)

(36) TRONNIER, H.: Der Einfluß von Placentaextrakten auf den Verlauf von UV.-Erythem.
Arzneimittelforschung 4, 627 (1954)

(37) TRONNIER, H.: Zur Messung der Hautoberfläche unter besonderer Berücksichtigung von Falten.
Parf. u. Kosm. 39, 589 (1958)

(38) TRONNIER, H.: Fragen aus der Praxis.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 229 (1965)

(39) TRONNIER, H.: Möglichkeiten zur Behandlung und Prophylaxe der Hautalterung.
J. Soc. Cosm. Chemists 16, 275 (1965)

(40) TRONNIER, H., S. AILINGER: Zur Prüfung des Einflusses von Gewebsextrakten auf die menschliche Haut unter Berücksichtigung einer neuen Messmethode.
Parf. u. Kosm. 40, 25 (1959)

(41) TRONNIER, H. u. H. FISCHER: Zur Differenzierung cutaner Zustandsänderungen unter verschiedenen Stauungsbedingungen.
Dermatologica (im Druck)

(42) TRONNIER, H., KUHN-BUSSIUS: Kritische Übersicht zur Frage der Messung der Resonanzfrequenz der Haut unter Berücksichtigung der Auswertung und der Streubreite der Methodik.
Arch. klin. exp. Dermat. 217, 563 (1963)

(43) TRONNIER, H., WAGENER, H.: Über die Frequenzleitfähigkeit der menschlichen Haut. Dermatologica 104, 135 (1952)

(44) WEGENER, E. H.: Zum Thema der Beseitigung von Falten und Runzeln. Med. Kosmetik 3/59

(45) WEITGASSER, H.: Versuche mit Weiselfuttersaft (Geleé Royale) in der dermatologischen Kosmetik. Med. Kosmetik 6, 138 (1957)

Lebenslauf

Ich, Margrit Hoppe-Seyler, geborene Bartlewski, wurde am 26. 2. 1938 als erstes Kind des Zollbeamten Günter Bartlewski und seiner Ehefrau Marie in Ulm geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Mathon/Tirol. Ab 1948 besuchte ich das Mädchenrealgymnasium in Lindau/Bodensee, an dem ich 1957 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1957/58 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Ab 1960 war ich an der Universität Würzburg immatrikuliert, wo ich 1961 das Physikum und 1964 das medizinische Staatsexamen bestand. Seit September 1964 arbeite ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, wo ich auch meine Dissertation erstellte. Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.